

REMARKS

Review and reconsideration of the Office Action dated April 6, 2004, is respectfully requested in view of the above amendments and the following remarks.

First, Applicants are pleased to see that the Examiner has found that Applicants' request for reconsideration of the finality of the rejection of the last Office Action is persuasive, and, therefore, the finality of that action was withdrawn.

Claim 45 has been added. Support for Claim 45 can be found in Claim 25.

Applicants are pleased to see that the Examiner **finally recognized** that the Schobel reference does not clearly teach that the aroma and perfume solid particles are produced by a fluidized bed spray granulation process. (Page 4, lines 8-11, of the Office Action).

Applicants note that all the independent claims require a) solid particles obtained **by a fluidized bed spray granulation process**, and b) a casing comprising modified cellulose.

Applicants note that the present invention produces the solid particles (aromas and perfumes) by using a fluidized bed spray granulation method. The Schobel reference produces the solid particles in a two-step process comprising a **spray drying** method (column 2, lines 21-30) (first step) and an agglomeration method (column 4, 31-46) (second step).

In addition, Applicants note that during the response to the previous Office Actions, Applicants repeatedly argued that

the Schobel reference discloses a fluidized bed process, but only for the application of the coating to the particles, not for the production of the solid particles (core, which in the present invention enclose aromas and/or perfumes). Furthermore, Applicants have consistently argued that it is essential to produce the solid particles of the present invention by using a fluidized bed spray granulation method, which leads to more spherical granulates than the agglomeration method used by the reference. The more **spherical** the particles, **the more uniform the coating will be in terms of thickness**. Further, as the occurrence of edges and peaks of the core particles being coated is eliminated, so too is the occurrence of coating defects. The better the uniformity of the coating, the better the controlled release function of the coating.

In order to substantiate Applicants position, Applicants are providing the Examiner with technical documents that confirm that the spherical granulate obtained by a fluidized bed spray method is morphologically different from granulates (SD particles) obtained by the agglomeration method of the Schobel reference. ("Wet granulation process") (See attachments A and B). Unfortunately, Applicants are not aware of equivalent documents in the English language.

Basically, both documents confirm that a wet granulation process **does not produce homogeneous granulates**. In the present invention, the solid particles are produced by a process that forms particles that are homogeneous, spherical, and compact. **By their homogeneous build up, the particles can be loaded with**

a high proportion of active substances, protecting the aroma better from oxidation. By being spherical, the particles are more resistant to friction or rubbing. The coating can be applied evenly; thus, substantially uniform coating layer thickness is achievable, and, therewith a defined control release is possible.

In a fluidized bed process (WSG) a spray mixture (solution or suspension) is needed, which is capable of being sprayed **thru nozzles** (see Attachment B, pages 11-12). Thus, a high viscous mixture with significant proportion of cellulose is not suitable for mixtures for a WSG process.

Generally, cellulose in water, depending upon the solubility and type, forms highly viscous solutions/suspensions already in proportion of less than 5%. A 2% mixture of methycellulose or hydroxypropylmethylcellulose and water would, for viscosity reasons, no longer be suitable for WSG process. In Ethanol/water - mixtures, the celluloses are even less soluble and thus more viscous.

The Examiner is further requested to note Fig. 2-12 at page 20 of Reference B, showing morphologies of particles formed in spray drying. Particles may be solid, mushroom-cap, hemispherical, hollow, or burst. The Examiner is also requested to note Fig. 2-14 on page 22 showing particle structures of particles formed by spray drying. These particles are far from providing a core with optimal characteristics.

Applicants note that a person of ordinary skill in the art would not have considered using a WSG process in the Schobel

mixture, because the mixture, which contains 90% wet cellulose, is very viscous and no longer sprayable since the solid proportion of the mixture for the wet granulation is very high.

Turning to Reference B, the Examiner is requested to note the figures at pages 311 and 312, showing that structures produced in industrial processes for forming granulates by cyclone spray drying tend to form liquid bridges during drying, solid bridges when dry, suffer from electrostatic adhesion, adhesion by compacting, molecular cohesion of similar materials or adhesion of dissimilar materials, etc., all leading to irregularities in spray dried granulates.

These references will be discussed in greater detail below.

Applicants believe that all the claims are now in condition for allowance.

Office Action

Turning to the Office Action, the paragraphing of the Examiner is adopted.

Paragraphs 1 - 2 (Anticipation)

The Examiner rejects Claims 20-24 & 43 under 35 U.S.C. 102(b) as being anticipated by USP 4,568,560 to Schobel (herein referred to as "Schobel").

The position of the Examiner can be found on pages 2-3 of the Office Action and response to arguments' section of the Office Action on page 5.

Applicants respectfully traverse for the same reasons as

set forth in the responses to the previous Office Actions and the following remarks:

For a reference to anticipate, it must disclose all the elements of the claims.

Regarding Claim 20

Applicants note that compared with Claim 20, the Schobel reference fails to teach that hydrophilic solid particles in which at least one of aromas and perfumes are enclosed are **obtained by a fluidized bed spray granulation process.**

Applicants note that the present invention produces the solid particles (aromas and perfumes) by using a fluidized bed spray granulation method. The Schobel reference produces the solid particles in a two-step process comprising a **spray drying** method (column 2, lines 21-30) (first step) and an agglomeration method (column 4, 31-46) (second step).

In addition, Applicants note that during the response to the previous Office Actions, Applicants repeatedly argued that the Schobel reference discloses a fluidized bed process, **but only for the application of the coating to the particles and not to the production of the solid particles (aromas and/or perfumes).** Furthermore, Applicants argued that it is essential to produce the solid particles of the present invention by using a fluidized bed spray granulation method that leads to more spherical granulates than the agglomeration method used by the reference. The more spherical the particles, **the more uniform**

the coating will be in terms of thickness and areas of defects. The better the uniformity of the coating, the better the controlled release function of the coating.

Unfortunately, during the outstanding Office Action, the Examiner indicated that Claims 20-23 are "product by process" claims, and these types of claims are defined by the product and not the process in the absence of a different process being derived.

Applicants note that according to US Patent Law, if the **product** in a process by process claim is the **same** as, or not significantly different from, a product of the prior art, the claims are unpatentable even though the prior product was made by a different process. The burden may shift to Applicants to show that the product is different from the product of the cited art.

In order to overcome the rejection, Applicants are providing the Examiner with technical publications that confirm that the spherical granulate obtained by a fluidized bed spray method has advantages over granulates (SD particles) obtained by the agglomeration method of the Schobel reference. ("Wet granulation process") (See attachments A and B). Unfortunately, Applicants are not aware of equivalent documents in the English language.

As follows is an extract of both documents:

Extract from Pharmaceutical Technology (Attachment A)

On pages 311-312, there is a discussion of the type of bridges that exist between the particles in agglomerates, which are obtained by addition of type of binders ("wet granulation").

A "wet granulation" process may produce substantially spherical granulates which by nature are built up **heterogeneously (non-uniform)**. Thus, granulates (agglomerates) produce by wet granulation are per se non-homogeneous.

Extract from "Cyclone Spray Granulation" (Attachment B)

On page 20, bottom, to the top of page 21, and in particular, Figure 2-12 and 2-14, there is teaching that SD-particles are hollow inside. In addition, there is an indication that when the SD-granulates are produced by means of "Spray Drying", there is a **disorganized** adhered build-up of SD-particles.

Example 1 of the Schobel reference teaches producing SD-particles comprising 10% weight with unknown aroma content and 90% of hydroxypropymethylcellulose as binder.

A satisfactory control release of the aroma is not possible in the agglomerates according to the Schobel reference because:

- a) due to the heterogeneous nature of the agglomerate, the SD particles exhibit different distances from particle to agglomerate surface, thus different strengths of release properties between the SD-particles exist;

- b) in less than spherical agglomerates, the coating layer cannot be applied evenly, thus it is difficult to control the release of substances (aroma and/or perfumes).

In Fluidized Bed Spray granulation (WSG) (present invention), the particles are homogeneous (like the layers of an onion) built- up, spherical, and compact. **By their homogeneous build up, the WSG-particles can be loaded with a high proportion of active substances, protecting the aroma better from oxidation and are beyond this more resistant to friction or rubbing.** The coating can be applied more even, or by a substantially uniform coating layer thickness is achievable and therewith the defined control release is made possible.

Thus, the particles obtained by a "Wet granulation" process are distinguishable from particles obtained by a WSG process by their structure and their composition.

Furthermore, Applicants note that in a WSG process, a spray mixture (solution or suspension) is needed, which is capable of being sprayed **thru nozzles** (see Attachment B, lines 11-12). Thus, a high viscous mixture with significant proportion of cellulose is not suitable for mixtures for WSG process.

Generally, cellulose in water, depending upon the solubility and type, forms highly viscous solutions/suspensions already in proportion of less than 5%. A 2% mixture of methycellulose or hydroxypropylmethylcellulose and water would, for viscosity reasons, no longer be suitable for WSG process.

In Ethanol/water - mixtures, the celluloses are even less soluble and thus more viscous.

Applicants note that a person of ordinary skill in the art would not have considered using a WSG process in the Schobel mixture, because the mixture, which contains 90% wet cellulose, **is very viscous and no longer sprayable since the solid proportion of the mixture for the wet granulation is very high.**

Thus, Claim 20 is novel in view of the Schobel reference. Claims 21-23 are novel in view of their dependency with novel Claim 20.

Regarding Claims 24 and 43

Applicants note that Claim 43 includes the closed transition phrase "consisting of". The terminology "consisting of" is interpreted to mean that any embodiment that does not contain exactly (no more or no less than) the elements recited in the claims is not considered to be encompassed by the claim.

In addition, Applicants note that present Claim 24 includes the limitation that the casing (coating) is **consisting of** modified cellulose. Thus, the scope of the claim is limited to a casing (**coating**) having **only modified cellulose**. In addition, Claim 24 includes the limitation of **specific** modified celluloses.

Applicants note that the Schobel reference **describes a coating composition** (i.e. casing) that always has to comprise the three following components:

a water insoluble film forming composition (i.e. ethylcellulose),

an enteric compound (i.e. acrylic polymer)

a plasticizer (i.e. dibutylsebacate)

whereas the ratio of the film former and the enteric compound is between 5:1 and 0,5:1.

The present invention as defined by Claim 24 does not use any enteric compound or any plasticizer in the coating. In fact, it is the purpose of the present invention as defined in Claim 24 not to include any other materials in the coating apart from the modified celluloses. The control of the flavor/fragrance release is solely based on the swelling and diffusion characteristics of the modified cellulose (i.e. cellulose which can form thermally reversible gels (see column 4, lines 4-7 of the description) at different temperatures and the reversibility of this effect.

Additional ingredients such as soluble enteric compound in amounts mentioned in the Schobel reference would change the functionality significantly.

The Schobel reference did not understand that certain modified cellulose materials are able to form thermally reversible gels and therefore serve as a film having the superior properties discussed in the description at page 3, lines 21-28.

Accordingly, withdrawal of the rejections is respectfully requested.

Paragraphs 3-5 (Obviousness)

The Examiner rejects Claims 25-42 & 44 under 35 U.S.C. 103(a) as being obvious over Schobel.

The position of the Examiner can be found on pages 3-4 of the Office Action.

Applicants respectfully traverse for the same reasons as set forth in the responses to the previous Office Actions, the previous paragraph, and the following remarks:

Applicants note that Claims 25 and 32 are directed to a process comprising two steps:

- a) producing at least one of aroma and perfume particles **by a fluidized bed spray granulation;** and
- b) coating the particles with a modified cellulose.

Claim 32 is further limited by the type of modified cellulose.

Applicants are pleased to see that the Examiner **finally recognized** that the reference does not teach that the aroma and perfume solid particles are produced by a fluidized bed spray granulation method.

Unfortunately, the Examiner is of the opinion that the reference provides enough teaching to a person skilled in the art to perform the process according to Claim 25.

Applicants would like to remind the Examiner that a §103 rejection based upon a modification of a reference that destroys the intent, purpose or function of the invention disclosed in the reference, is not proper, and the *prima facie* case of

obviousness cannot be properly made. In short, there would be no technological motivation for engaging in the modification or change. To the contrary, there would be a disincentive. In re Gordon 221 USPQ 1125 (Fed. Cir 1984).

Applicants note that a person of ordinary skill in the art would not have considered using a WSG process in the Schobel mixture, because the mixture, which contains 90% wet cellulose, **is very viscous and no longer sprayable since the solid proportion of the mixture for the wet granulation is very high.**

Claim 33

This claim requires adding at least one of encapsulated aromas and perfumes comprising (a) hydrophilic solid particles **obtained by a fluidized bed spray granulation process**, and (b) **a casing having a modified cellulose.**

For the same reason set forth in Claims 24 and 25, the Schobel reference does not anticipate Claim 33.

Claim 37

This claim is similar to Claim 33 with the exception that it requires that the modified cellulose is selected from the group consisting of methyl cellulose, hydroxypropyl cellulose, hydroxypropyl methyl cellulose, ethyl methyl cellulose, or mixture thereof.

Nowhere in the Schobel reference can be found the teaching that the modified cellulose is selected from the group

U.S. PATENT APPLICATION No. 09/787,180
AMENDMENT D

ATTY. DOCKET: 3968.019

consisiting of methyl cellulose, hydroxypropyl cellulose, hydroxypropyl methyl cellulose, ethyl methyl cellulose, or mixture thereof.

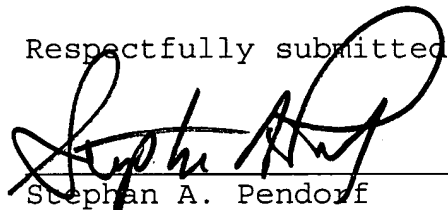
For the same reason set forth in Claims 24, 25, and 33, the Shobel reference does not anticipate Claim 37.

Claims 26-31 are novel in view of their dependency with novel Claim 25. Claims 34-36 are novel in view of their dependency with novel Claim 33. Claims 38-41 are novel in view of their dependency with novel Claim 37.

Accordingly, withdrawal of the rejection is respectfully requested.

Favorable consideration and early indication of allowability is respectfully requested. The Examiner is respectfully requested to contact the undersigned so that a telephonic interview may be arranged.

Respectfully submitted,



Stephan A. Pendorf
Reg. No. 32,665

PENDORF & CUTLIFF
5111 Memorial Highway
Tampa, Florida 33634-7356
(813) 886-6085

Date: **September 7, 2004**

U.S. PATENT APPLICATION No. 09/787,180
AMENDMENT D

ATTY. DOCKET: 3968.019

CERTIFICATE OF MAILING AND AUTHORIZATION TO CHARGE

I hereby certify that a copy of the foregoing AMENDMENT D AND REQUEST FOR TELEPHONE INTERVIEW for U.S. Application No. 09/787,180 filed May 10, 2001, was deposited in first class U.S. mail, postage prepaid, addressed: **Mail Stop Amendment**, Commissioner for Patents, P. O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450 on **September 7, 2004**.

The Commissioner is hereby authorized to charge any additional fees, which may be required at any time during the prosecution of this application without specific authorization, or credit any overpayment, to Deposit Account No. 16-0877.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Stephan A. Pendorf', is written over a horizontal line.

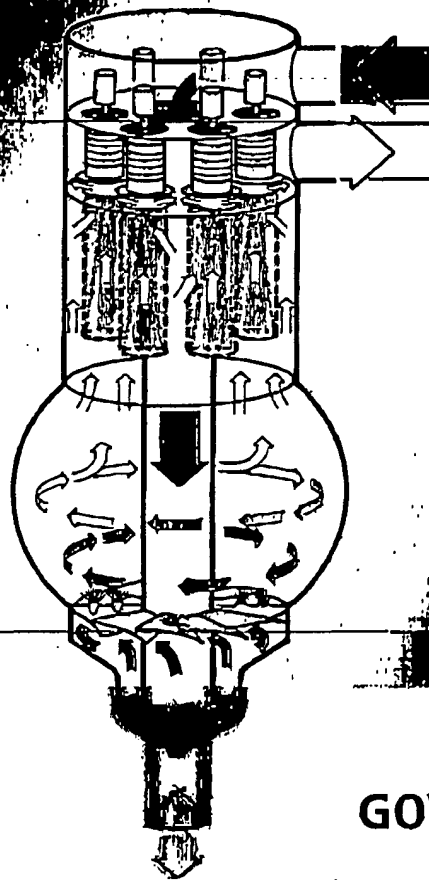
Stephan A. Pendorf

Attachment A

Kurt H. Bauer Karl-Heinz Frömming Claus Führer

Pharmazeutische Technologie

5. Auflage



GUSTAV FISCHER

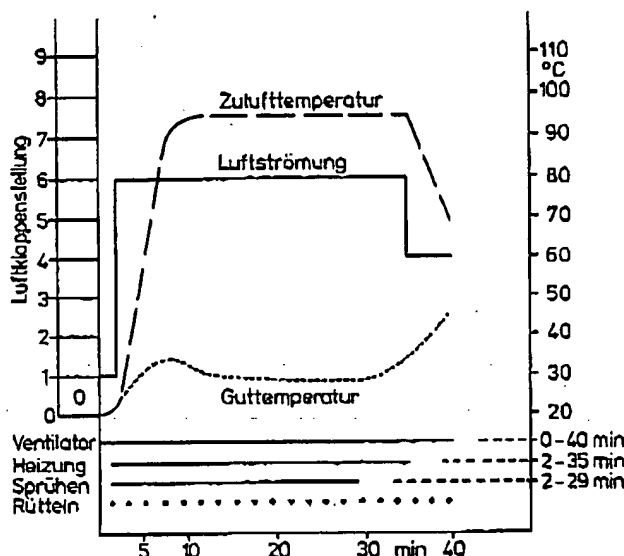
GOVI

mit gegen- und/oder angranuliertentechnik, Wirkstoffe, etzt jedoch it plastisch us. Außer- unwendbar, durch den id in ihrer i (z. B. En- nen etc.).

entweder ren, durch h Sprüher- Bevorzugte er Wachse; Depotarz-

ckelte sich im Wirbel- 5) mit Ein- rfflüssigkeit- 1). Außer-

Abb. 14.12 Verlauf einer Wirbelschichtgranulierung. Zuerst erfolgt 2 min lang Mischen bei geringer Luftströmung, danach eine Erhöhung der Luftströmung, dann wird Granulierflüssigkeit eingesprüht und die Trockenluftheizung eingeschaltet. Nach 29 min ist die Granulierlösung eingesprüht. Die Trockenluftströmung wird reduziert, um Granulatabrieb zu vermeiden. Die ab 35 min ansteigende Guttemperatur zeigt, daß der Prozeß beendet werden kann. Die Arbeitstemperatur der Zuluft liegt bei 95 °C. Alle 2 min wird der Abluftfilter durch Rütteln gereinigt.



dem mußte der Unterteil des Wirbelschichtgranulators oberhalb des Siebbodens konisch gestaltet werden, um annähernd eine Sprudelschicht (s. Kap. 5, Abschn. 2.5.5, Abb. 5.19g) mit hoher Turbulenz und daher gutem Mischeffekt zu erhalten.

In einem Wirbelschichtgranulator erzeugt ein Ventilator einen Luftstrom, der mit dem zu granulierenden Gut eine Wirbelschicht bildet. In die Wirbelschicht wird zum Granulataufbau die Granulierflüssigkeit nach dem Gegenstrom- oder Gleichstromprinzip eingesprüht. Durch Aufheizen des Luftstromes wird die Trocknung eingeleitet. Der Verlauf einer Wirbelschichtgranulierung kann Abb. 14.12 entnommen werden. Der schwerwiegendste Nachteil bei der Wirbelschichtgranulierung ist die ungleichmäßige Gutbewegung, welche auf die meist sehr heterogenen, zu granulierenden Pulvergemische zurückzuführen ist (s. Kap. 5, Abschn. 2.5.5, Wirbelschichtrockner und Wirbelschicht). Die zu granulierenden Materialien sind in der Pharmazie häufig aus verschiedenen Stoffen mit unterschiedlichen Dichten sowie einigen weiteren unterschiedlichen physikalischen Eigenschaften zusammengesetzt.

Zunächst wurde versucht, eine homogenere Gutbewegung durch den Einbau von Bodenrotoren in die Wirbelschichtgranulatoren zu erreichen. Heute sind die Turbojet-Geräte mit einem verstellbaren Lamellenboden die modernsten Gra-

nulatoren und Überzugsapparaturen. Sie zeichnen sich durch relativ gut gelenkte Luftgleitschichten aus, die neben einer geringeren mechanischen Belastung auch einen niedrigeren Luftverbrauch gewährleisten (s. Kap. 14, Abschn. 5.3, Geräte zum Überziehen, Wirbelschichtumhüllung).

Die Wirbelschichtgranulierung ist ein schnelles, rationelles Feuchtgranulierungsverfahren, da die Arbeitsschritte Mischen, Granulataufbau durch Einsprühen der Granulierflüssigkeit und Trocknen in einer Apparatur stattfinden. Zur Verarbeitung von voluminösen Mischungen, die stärker verdichtet werden müssen, ist die Wirbelschichtgranulierung weniger geeignet.

Zur industriellen Herstellung von Granulaten werden hauptsächlich drei dieser Granuliertechiken herangezogen und zwar die Mischgranulierung, die Wirbelschichtgranulierung und die Trockengranulierung (s. Abb. 14.13).

Die Herstellung von Pellets oder das Pelletieren ist eine spezielle Aufbaugranulierteknik zur Herstellung kugelförmiger Granulatpartikeln. Sie kann in Dragierkesseln, Pelletiertellern oder anderen Pelletiermaschinen durchgeführt werden. Spezielle Pelletieranlagen sind der Marumerizer® oder der Spheronizer® (s. Abb. 14.14).

Sie bestehen aus einem Extruder- oder Lochwalzenkompaktor und einem Kessel mit einer rotierenden Bodenscheibe, auf der die Pellets geformt

TT, Blinzen).
igszone,

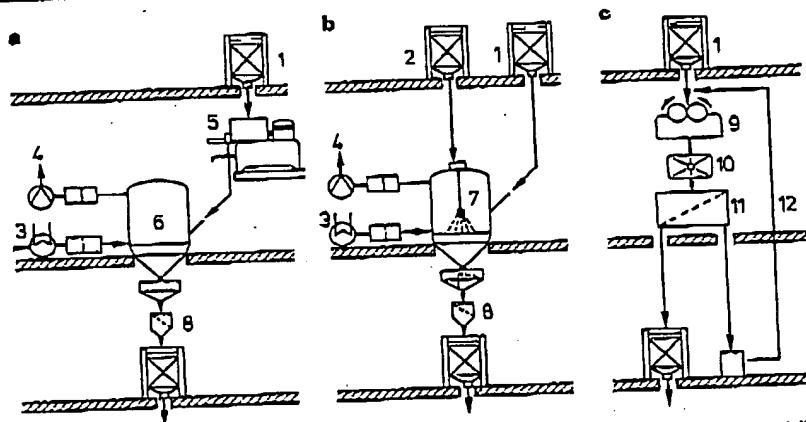


Abb. 14.13 Fließschemen der drei industriell am häufigsten verwendeten Granulierverfahren. a Mischgranulierung mit Mischern oder Mischknetern, b Wirbelschichtgranulierung, c Trockengranulierung (nach Bayer AG). 1 Vorratsbehälter für das Ausgangsmaterial, 2 Vorratsbehälter für die Granulierflüssigkeit, 3 Zuluft, 4 Abluft, 5 Intensivmischer, 6 Wirbelschichttrockner, 7 Wirbelschichtgranulator, 8 Siebe, 9 Kompaktierwalzen, 10 Stachelwalzen zum Zerkleinern, 11 Klassiersieb, 12 Feingutrückführung.

werden. In den Extruder wird die angefeuchtete Masse eingefüllt und durch eine Lochscheibe oder Lochwalze gepreßt. Hierbei entsteht ein zylinderförmiges Granulat, das in den Kessel mit der rotierenden Bodenscheibe fällt, wo es zu kugelförmigen Pellets rolliert wird. Besonders geeignet zur Pelletisierung sind Mischungen aus mikrokristalliner Cellulose, wegen der hervorragenden Wasserbindungsfähigkeit, und Lactose. Häufig werden als Ausgangsmaterial zum Pelle-

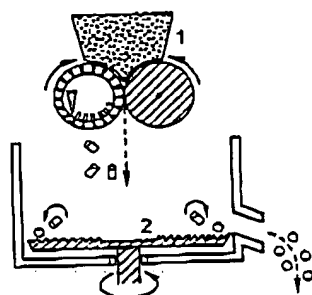


Abb. 14.14 Pelletieranlage, bestehend aus einem Lochwalzenkompaktor (1), der aus einem feuchten Pulver Zylindergranulate formt, und einem Pelletierbehälter mit rotierender Bodenscheibe (2), auf der die Zylindergranulate zu Pellets rolliert werden. Anstelle des Lochwalzenkompaktors kann auch ein Lochscheibenextruder eingesetzt werden (Prinzip Marumerizer® und Spheronizer®).

tieren Starterpellets aus möglichst gleichförmigen und gleichgroßen Kristallkernen oder Zuckerpellets eingesetzt, auf die dann sukzessive Wirkstoffschichten aufgezogen werden.

Im Prinzip wird der Aufbau der Pellets mit Feuchtgranuliertechiken erreicht.

In Hartgelatine kapseln abgefüllte Pellets verteilen sich nach der Einnahme und der sich anschließenden Auflösung der Kapseln im Magen-Darm-Trakt und geben ihren Wirkstoff über größere Flächen gleichmäßig verteilt frei (s. Kap. 16, Abschn. 6.2.1 und 6.2.5).

3.2 Bindung in Granulaten

Interpartikuläre Bindungen können durch elektrostatische Aufladung, durch kohäsive Wechselwirkungen unmittelbar, mit Hilfe einer Flüssigkeit oder eines Bindemittels über adhäsive Wechselwirkungen oder durch interpartikuläre Verwachsungen zustande kommen. In der Regel wird daher zwischen meist schwächeren kohäsiven, interpartikulären Bindungen ohne Brücken sowie stärkeren Bindungen über Flüssigkeitsbrücken oder Feststoffbrücken unterschieden, wobei zwischen allen dieser Bindungen gleitende Übergänge bestehen.

- Agglomerationen durch elektrostatische Ladungen (Abb. 14.15 A und B) können in besonderen Fällen, z. B. durch Reibung, auftreten (s. a. Kap. 4, Abschn. 5.4). Diese Bindungen

ma-
chung
merl

• Koh-
keln
dung
dure
gen
oder
Das
freie
Waa
ken
köm
kau
terp
wer
Brü

Ko
Bir

Co
Übr
leiti
ren
Lac

For
Ve
unt
gei

Ko
so
Ar
sc
Je
au

Abb.

machen sich vor allem bei der Verschlechterung des Fließvermögens von Haufwerken bemerkbar.

- **Kohäsive Bindungen zwischen Granulatpartikeln** ohne Brücken, die für die Granulatbildung wichtig sind, entstehen hauptsächlich durch kohäsive oder adhäsive Wechselwirkungen von Wassersorptionshüllen auf gleichen oder ungleichen Stoffen oder Primärpartikeln. Das Zustandekommen erfolgt weniger durch freie Sekundärvalenzen, wie z.B. van der Waals-, Dipol-Dipol- oder Wasserstoff-Brückenbindungen der reinen Oberflächen. Diese können wegen der hierfür erforderlichen und kaum erreichbaren geringen Abstände bei interpartikulären Berührungen nicht abgesättigt werden. Auch die im Falle von Wasserstoff-Brückenbindungen notwendigen sterischen

Voraussetzungen können nur in sehr geringem Umfang erreicht werden. Aus diesem Grund sind trockene, sorptionshüllenfreie Pulver auch nicht kohäsiv. Mit zunehmendem Feuchtigkeitsangebot bauen sich auf Partikeln mit polarer Oberfläche über Wasserstoffbrücken fest gebundene und nicht bewegliche Wassersorptionshüllen auf. Diese können als gemeinsame Sorptionsschichten der Partikeln aufgefaßt werden. Sie verursachen eine stärkere Kohäsivität (Abb. 14.15 C und D).

- **Flüssigkeitsbrücken** (Abb. 14.15 E).

Mit zunehmender Schichtdicke der Sorptionshülle nimmt das Wasser in den äußersten Schichten zunehmend die normale Wasserstruktur an. Ist die Schicht so stark geworden, daß zwischen den Partikeln echte Flüssigkeitsbrücken auftreten, dann wird die Agglomera-




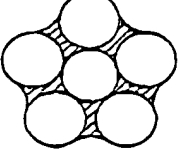




Kohäsive interpartikuläre Bindungen	Flüssigkeitsbrücken
<p>A</p>  <p>Coulombsche Kräfte, Elektrostatistische Kräfte durch Übertritt von Ladungen, z.B. durch Reibungen, bei leitenden Stoffen und bei nicht leitenden. Bei letzteren sind die Anziehungskräfte größer, da sich die Ladungen im Kontaktbereich konzentrieren</p> <p>B</p> 	<p>E</p>   <p>Durch Kapillarflüssigkeiten in ganz oder teilweise ausgefüllten Poren, kapillare Haftkräfte, Vorstufe bei Feuchtgranulierung. Endstufe = G Beispiel: Feuchtgranulierung</p>
<p>C</p>  <p>Formschlüssige Packungen durch Verhaken oder Verfilzen von sperrigen oder faserartigen Teilchen unter Druck. Zusätzlich können hierzu noch Bindungen der Typen A, B oder D kommen</p>	<p>Feststoffbrücken</p> <p>F</p>  <p>Nach Verkrustung, plastischem Fließen, durch Sintern oder Schmelzhaftung unter Druckeinwirkung, bewirkt durch teilweises Schmelzen und Wiedererstarren, eventuell mit nachfolgender chemischer Reaktion Beispiel: Trockengranulierung</p>
<p>D</p>  <p>Kohäsive Wechselwirkungen über Wassersorptionshüllen zwischen gleichartigen Stoffen Adhäsive Wechselwirkungen zwischen unterschiedlichen Stoffen mit Wassersorptionshüllen. Je nach Druckanwendung können solche Bindungen auch noch in formschlüssige Packungen übergehen</p>	<p>G</p>  <p>Durch erhärtende Bindemittel beim Eintrocknen von Lösungen polymerer Bindemittel oder Rekristallisation von niedermolekularen Bindemitteln Beispiel: Feuchtgranulierung</p>

Abb. 14.15 Bindungsmechanismen in Granulaten, (nähere Erklärungen im Text).

tion von einem anderen Phänomen, nämlich von Kapillarkräften, beherrscht. Diese werden aus dem konvexen Flüssigkeitsmeniskus ersichtlich, der sich zwischen den polaren und damit gut benetzbaren Oberflächen ausbildet. Jede gekrümmte Oberfläche führt zwischen den aneinander grenzenden Phasen (in diesem Fall der Luft und der Flüssigkeit) zu einer Druckdifferenz Δp , wonach $\Delta p = 2\sigma \cdot r^{-1}$, mit der Oberflächenspannung σ und dem Krümmungsradius r . Da die Gasphase zwangsläufig unter Atmosphärendruck steht, muß in der interpartikulären Flüssigkeit ein Unterdruck herrschen, der die beiden Partikeln immobilisiert.

• Feststoffbrücken.

Hier ist zwischen Feststoffbrücken mit Bindemitteln und Sinterbrücken zu unterscheiden.

- Bindemittelbrücken (Abb. 14.15 G) werden bei der Trocknung von Polymerlösungen gebildet. Solche Bindemittellösungen führen im Granulierprozeß zunächst zur Agglomeration über Flüssigkeitsbrücken. Im Verlaufe der Trocknung nimmt die Viskosität der zwischen den Partikeln kapillar aufgenommenen Flüssigkeit zu, bis sie schließlich zu einer festen Masse erstarrt. Das Polymer gewährt, insbesondere wenn es sich in amorpher Form verfestigt und wenn es über eine hohe Konzentration verschiedener polarer Gruppen verfügt, die mit polaren Grenzflächen der Partikeln in Wechselwirkung treten können, eine hohe Bindungsfestigkeit. Bei Feststoffbrücken aus Bindemitteln bleibt die Individualität der verbundenen Partikeln erhalten. Agglomerate dieser Art können deshalb nach Auflösung der Bindemittelbrücken wieder in die ursprünglichen Partikeln zerfallen.

• Sinterbrücken (Abb. 14.15 F).

Unter diesem Begriff werden alle Feststoffbrücken verstanden, bei denen die Individualität der ursprünglichen Partikeln durch unmittelbare Verwachsungen zu größeren Aggregaten verloren gegangen ist. Dies kann durch Verkrustung aus einer Lösung oder durch eine echte Versinterung aus einem Oberflächenschmelzfluß auftreten. Verkrustungen treten grundsätzlich während der Trocknung beim Feuchtgranulationsprozeß dann auf, wenn von der Granulierflüssigkeit Partikeln angelöst werden und das gelöste Material bei der Rekristallisation die Partikeln fest miteinander verbindet.

Echte Sinterbrücken entstehen bei der Rekristallisation einer die Partikeln verbindenden Schmelze. Diese kann z. B. durch tribomechanische Prozesse, d. h. durch interpartikuläre Reibung, bei örtlich hohen Energiekonzentrationen vorkommen.

Ob Feststoffbrücken große Flächen zwischen den Partikeln miteinander verbinden oder nur punktuelle Bindungen entstehen, hängt nicht nur von der Art und der Konzentration der Bindemittel ab, sondern auch von den Granulierbedingungen.

In Knetern mit starkem Kneteffekt entstehen Granulate hoher Dichte, in Wirbelschichtgranulatoren dagegen eher lockere Granulate. Bei der Verwendung von Lösungsmitteldämpfen anstelle von Lösungen werden hochporöse Instantgranulate aufgebaut, die beim Einbringen in Flüssigkeiten wegen ihrer hohen Porosität außerordentlich rasch dispergieren (s. Abb. 14.16).

Die wichtigsten Bindemittel bei der Herstellung von Granulaten in der pharmazeutischen Technologie und ihre üblichen Anwendungskonzentrationen* sind:

Stärkekleister	5–15%.
Gelatine	1–3%.
Polyvinylpyrrolidon	3–5%.
Celluloseether	1–5%.

Die erforderlichen Anwendungskonzentrationen ergeben sich aus der Effektivität der Bindemittel. Von stark wirkenden Bindemitteln müssen geringere Mengen eingesetzt werden.

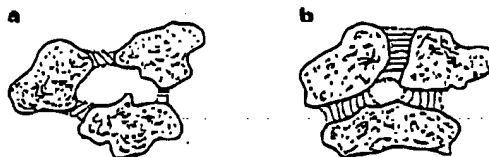


Abb. 14.16 Feststoffbrücken bei lockeren und dichten Granulaten. a Punktuelle Verbindungen: lockere, poröse Granulate, kurze Zerfallszeiten, je nach Löslichkeit und Klebkraft der Bindemittel; b breitere Überbrückungen: höhere Dichten, weniger Poren.

* Diese Prozentangaben beziehen sich auf Feststoffanteile der Bindemittel pro trockenes Granulatgemisch.

At

DL
SC

Ab

d

l

f

h

w

4

Tat

ein

dur

ten

der

zug

hun;

wer

Der

Wor

sche

doch

zeicl

falls

deut

Vert

Dics

sie o

dure

umfa

sich

men.

Aucj

sie d

len v

sond

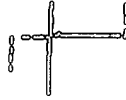
stanz

Zusa

Phys

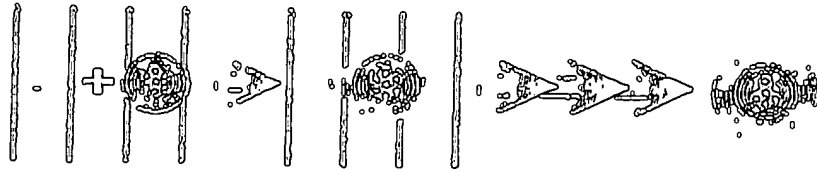
gasfö

Attachment B



Hans Uhlemann · Lothar Mörl

Wirbelschicht- Sprühgranulation



Springer

VDI

Dr.-Ing. Hans Uhlemann
Fontanestraße 56
42657 Solingen

Professor Dr.-Ing. habil. Lothar Mörl
Institut für Apparate- und Umwelttechnik
Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
39016 Magdeburg

ISBN 3-540-66985-x Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York

Die deutsche Bibliothek - cir-Einheitsaufnahme

Uhlemann, Hans: Wirbelschicht-Sprühgranulation / Hans Uhlemann ; Lothar Mörl. - Berlin ; Heidelberg ; New York ; Barcelona ; Hongkong ; London ; Mailand ; Paris ; Singapur ; Tokio : Springer, 2000 (VDI-Buch)

ISBN 3-540-66985-x

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt. Die dadurch begründeten Rechte, insbesondere die der Übersetzung, des Nachdrucks, des Vortrags, der Entnahme von Abbildungen und Tabellen, der Funksendung, der Mikroverfilmung oder Vervielfältigung auf anderen Wegen und der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen, bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten. Eine Vervielfältigung dieses Werkes oder von Teilen dieses Werkes ist auch im Einzelfall nur in den Grenzen der gesetzlichen Bestimmungen des Urheberrechtsgesetzes der Bundesrepublik Deutschland vom 9. September 1965 in der jeweils geltenden Fassung zulässig. Sie ist grundsätzlich vergütungspflichtig. Zuwiderhandlungen unterliegen den Strafbestimmungen des Urheberrechtsgesetzes.

Springer-Verlag ist ein Unternehmen der Fachverlagsgruppe BertelsmannSpringer
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2000
Printed in Germany

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, daß solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Sollte in diesem Werk direkt oder indirekt auf Gesetze, Vorschriften oder Richtlinien (z.B. DIN, VDI, VDE) Bezug genommen oder aus ihnen zitiert worden sein, so kann der Verlag keine Gewähr für die Richtigkeit, Vollständigkeit oder Aktualität übernehmen. Es empfiehlt sich, gegebenenfalls für die eigenen Arbeiten die vollständigen Vorschriften oder Richtlinien in der jeweils gültigen Fassung hinzuzuziehen.

Einbandgestaltung: Struve & Partner, Heidelberg
Satz: Reproduktionsfertige Vorlage der Autoren

Gedruckt auf säurefreiem Papier SPIN: 10757049 68/3020 - 5 4 3 2 1 0

wie groß das Porenvolumen insgesamt ist und welchen Anteil die verschiedenen Porenradien an dem gesamten Porenvolumen haben (weitere Informationen s. Kap. 6.2.6.4).

2.2.3

Innere Oberfläche

Die bisherigen Betrachtungen beschränkten sich auf die äußere Oberfläche der Partikel ohne Berücksichtigung der Poren und Rauigkeiten. Sie beträgt beispielsweise bei Partikeln mit 500 µm Durchmesser und 1,5 g/cm³ scheinbarer Dichte 8·10⁻⁴ m²/g. Bei pharmazeutischen Anwendungen, bei Adsorbentien u.ä. sind jedoch die Gasen zugänglichen, oft sehr großen inneren Oberflächen von entscheidender Bedeutung. Zur Orientierung über die Größenordnung innerer Oberflächen dienen folgende Werte:

- Granulate, erzeugt durch Wirbelschicht-Sprühgranulation beispielsweise nach [P14] haben eine innere Oberfläche von 1 bis 6 m²/g,
- für Aktivkohle liegen die Werte zwischen 1000-5000 m²/g.

Gemessen werden diese Oberflächen über die Adsorption von Gasen, üblicherweise von Stickstoff (weitere Informationen s. Kap. 6.2.3). Da der spezifische Gasbedarf für die Bedeckung der inneren Oberfläche mit einer Molekülschicht bekannt ist, kann aus der zu messenden, insgesamt adsorbierten Gasmenge auf die Größe der bedeckten Oberfläche geschlossen werden. Auf Brunauer, Emmet und Teller geht das Auswerteverfahren der Meßergebnisse zurück, weswegen man auch von der BET-Methode spricht [268].

2.3

Herstellungsmethoden

Für die Erzeugung grober Partikel bieten sich zahlreiche Verfahren an, wie Bild 2-4 zeigt. Sie unterscheiden sich nach dem Ausgangszustand des Produktes, aber auch nach den Mechanismen der Kornerzeugung. Methoden, bei denen es – wie bei der Suspensions- und Emulsionspolymerisation – zu einer stofflichen Änderung kommt, sind in dieser Zusammenstellung nicht berücksichtigt.

Bei der aufbauenden Herstellung körniger Strukturen ergibt sich die Partikelgröße und -größenverteilung als Ergebnis von Prozessen, die mit der Vorlage oder Bildung von Keimen beginnen und sich mit einem Partikelwachstum nach verschiedenen Mechanismen (Agglomeration, Beschichtung etc.) fortsetzen, wobei dem Partikelwachstum Bruch und Abrieb entgegengesetzt sind. Im stationären Zustand sind die verschiedenen Mechanismen im Gleichgewicht.

Daneben gibt es – ausgehend von pumpfähigen Flüssigkeiten (Lösungen, Schmelzen, Suspensionen) – auch Prozesse, bei denen Tropfen gebildet und anschließend durch Kühlung oder Trocknung verfestigt werden. Größe und Größenverteilung der so gebildeten Partikel werden im wesentlichen von dem tropfen-erzeugenden Organ bestimmt.

Zu
gro

-hart: durch
-weich: durch

durch Zusatz
-Elektrolyten
der elektrostat
Koagulation
-Polymeren z
Flockung
-nicht mit Su
mischbarer, l
Hilfsflüssigke
Kapillarkräfte
Umnetzungs

Bild 2-4

Die Aus
sich zunäc
aber auch,
zeugten Pa
aller Regel
Fällen ist c
lierung der
Herstellung
torischen F
nung hat et

2.4

Herstell

Am Ende
Reinigungs
daß die Wi
kann.

Die Kris
des Produk
stigt, wenn
reinigungen
ist sie den

strukturen

die verschiedenen
Informationen s.

re Oberfläche der
Sie beträgt bei-
g/cm³ scheinbarer
Adsorbentien u.ä.
Oberflächen von
ordnung innerer

ispielsweise nach

1 Gasen, üblicher-
la der spezifische
r Molekülschicht
Gasmenge auf die
auer, Emmet und
weswegen man

erfahren an, wie
nd des Produktes,
n, bei denen es -
einer stofflichen
sichtigt
sich die Partikel-
der Vorlage oder
chstum nach ver-
fortsetzen, wobei
1. Im stationären

eiten (Lösungen,
gebildet und an-
Größe und Grö-
von dem tropfen-

2.4 Herstellung von Partikeln aus flüssigem Produkt

11

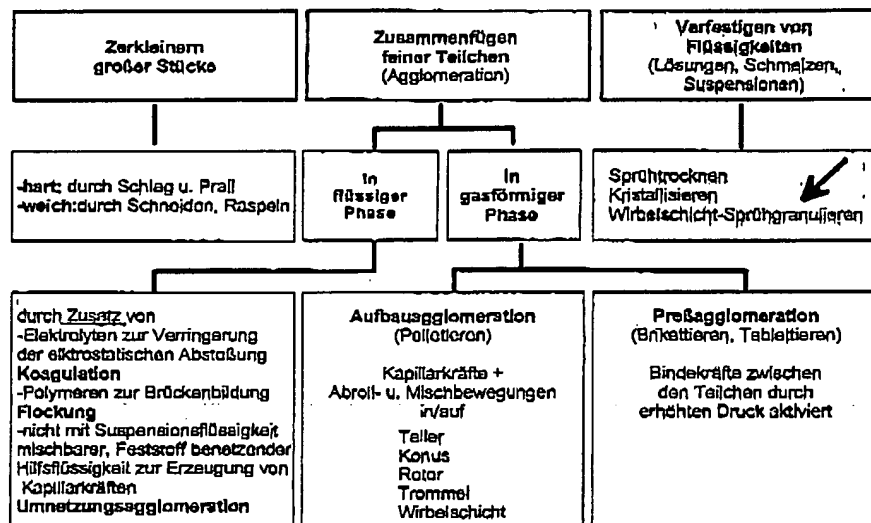


Bild 2-4 Methoden der Herstellung von körnigem Gut (aus [347])

Die Auswahl des geeigneten aus der Vielzahl der möglichen Verfahren richtet sich zunächst nach dem Ausgangszustand des Produktes. Ebenso wesentlich ist aber auch, daß sich die Eigenschaften der mit den verschiedenen Verfahren erzeugten Partikel zum Teil erheblich unterscheiden. So ist der Auswahlprozeß in aller Regel eine langwierige und kostspielige Optimierung (s. Kap. 15). In vielen Fällen ist der Spielraum für Optimierungen dadurch erweitert, daß durch Formulierung der Hauptkomponente Zuschlagstoffe zugesetzt werden, die einerseits die Herstellung der körnigen Struktur erleichtern und die andererseits die applikatorischen Eigenschaften der gebildeten Partikel verbessern sollen. Die Optimierung hat etwa die in Bild 2-5 dargestellten Gesichtspunkte zu berücksichtigen.

2.4

Herstellung von Partikeln aus flüssigem Produkt

Am Ende vieler chemischer Produktionen (Bild 2-6) stehen nach verschiedenen Reinigungsschritten schließlich Kristallisation und Trocknung. Es ist zu erkennen, daß die Wirbelschicht-Sprühgranulation ggfs. mehrere Verfahrensschritte ersetzen kann.

Die Kristallisation ist selbst ein Teil der Reinigungsprozeduren. Eine Reinigung des Produktes kann die Wirbelschicht-Sprühgranulation nicht leisten. Sie verfestigt, wenn es das Verfestigungsverhalten zuläßt, das Produkt mit seinen Verunreinigungen. Wenn eine fast vollständige Reinigung des Produktes erwartet wird, ist sie demzufolge keine Alternative zur Kristallisation. Nur in den Fällen, in

denen auch verunreinigte Produkte akzeptabel sind, kann die Wirbelschicht-Sprühgranulation, ggfs. in Kombination mit Reinigungsschritten, die Kristallisation ersetzen. In Kap. 16.3 ist das am Beispiel von Zitronensäure für technische Anwendungen beschrieben.

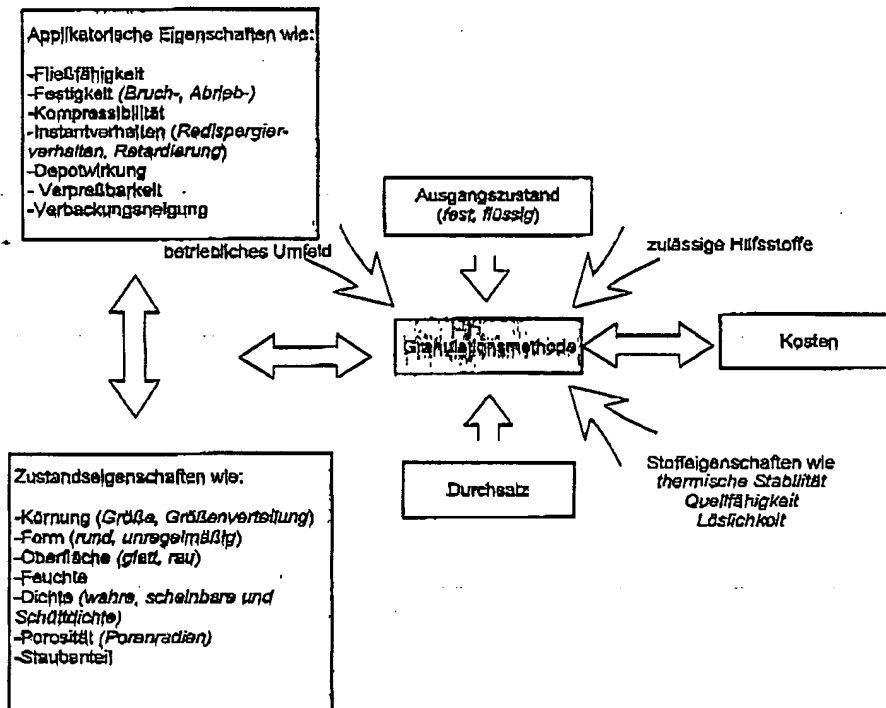
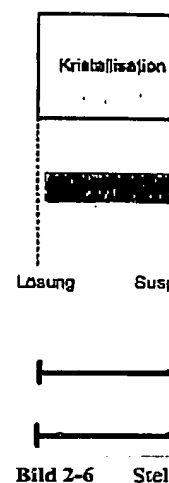


Bild 2-5 Auswahl der Körnungsmethode

Das Erstarren von Schmelzen auf Kühlwalzen oder Pastellierwalzen ist ebenso der Wirbelschicht-Sprühgranulation immer dann vorzuziehen, wenn die Produktform für den Anwendungsfall akzeptabel ist. Diese Verfahren sind einfacher und billiger.

Die Wirbelschicht-Sprühgranulation ist vielmehr nur mit den im folgenden näher beschriebenen Verfahren zu vergleichen. Sie sind auch für Suspensionen geeignet, wie sie nach Synthese oder nach Naßmahlung anfallen. Ihr Kennzeichen ist das Zerteilen einer dünnflüssigen bis pastösen, pumpfähigen Flüssigkeit über Zertropfen oder Verdüsen und das anschließende Verfestigen der Tropfen in einem Gasraum durch Kühlen oder Trocknen zu Partikeln. Dabei bestimmen in der Regel Größe und Größenverteilung der gebildeten Tropfen die Größe und Größenverteilung der entstehenden Partikel. Davon abweichend liefert die Kombi-

nation von Sp
Spray Drying
breiten Größe
etwas ausführ



Tropfen we
mungsgeschw
lich den Zerf
tropfen sind
Geschwindig
Einfluß von
durch Anfang
schwingunge
lung der umg
Tropfen, die
der Wirkung
schließlich w
schwindigkeit
Bei weiter
Zerplatzen de
ben"). Dabei

Strukturen

die Wirbelschicht-
ten, die Kristall-
ture für technische

2.4 Herstellung von Partikeln aus flüssigem Produkt

13

nation von Sprühtrocknung mit integrierter Agglomeration (bekannt als „Fluidized Spray Drying“, kurz FSD [67]) unregelmäßig geformte Agglomerate in einer breiten Größenverteilung. Auf diese Technik wird am Schluß dieses Kapitels etwas ausführlicher eingegangen.

ige Hilfsstoffe

> Kosten

igenschaften wie
rische Stabilität
verfügbarkeit
löslichkeit

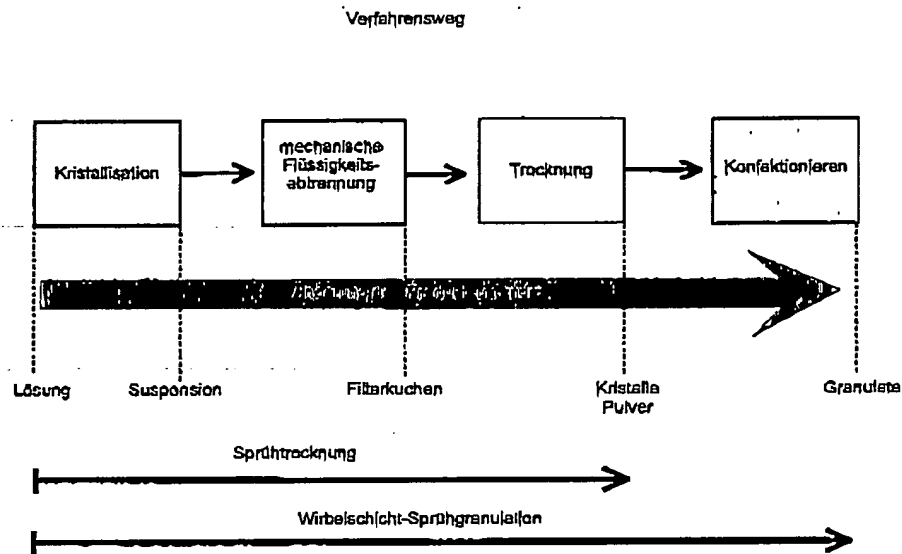


Bild 2-6 Stellung der Wirbelschicht-Sprühgranulation in einem chemischen Prozeß

Tropfen werden über Bohrungen in Lochplatten oder Düsen erzeugt. Die Strömungsgeschwindigkeit der Flüssigkeit in den Bohrungen bestimmt ganz wesentlich den Zerfall der Flüssigkeit in Tropfen (s. Bild 2-7). Beim langsamen Abtropfen sind Schwerkraft und Oberflächenspannung bestimmend. Mit steigender Geschwindigkeit verliert die Schwerkraft an Bedeutung. Es bildet sich unter dem Einfluß von Trägheits- und Zähigkeitskräften ein Faden aus, der beim Zertropfen durch Anfangsstörungen an der Bohrung zu achsensymmetrischen Oberflächenschwingungen angeregt wird. Beim Zerwellen ergibt sich durch die Kräfteverteilung der umgebenden Gasphase ein Flattern des Strahles. Der Strahl zerfällt in Tropfen, die bei höherer Relativgeschwindigkeit zwischen Tropfen und Gas unter der Wirkung von Reibungskräften und Staudruck deformiert, eingeschnürt und schließlich weiter zerteilt werden. Das verbreitert mit zunehmender Austrittsgeschwindigkeit das Tropfengrößenspektrum.

Bei weiterer Steigerung der Geschwindigkeit tritt die Tropfenbildung durch Zerplatzen des Strahles unmittelbar nach Verlassen der Bohrung ein („Zerstäuben“). Dabei entstehen Tropfen sehr unterschiedlicher Größe.

walzen ist ebenso
enn die Produkt-
ind einfacher und

en im folgenden
für Suspensionen
Ihr Kennzeichen
Flüssigkeit über
der Tropfen in
bei bestimmen in
a die Größe und
iefert die Kombi-

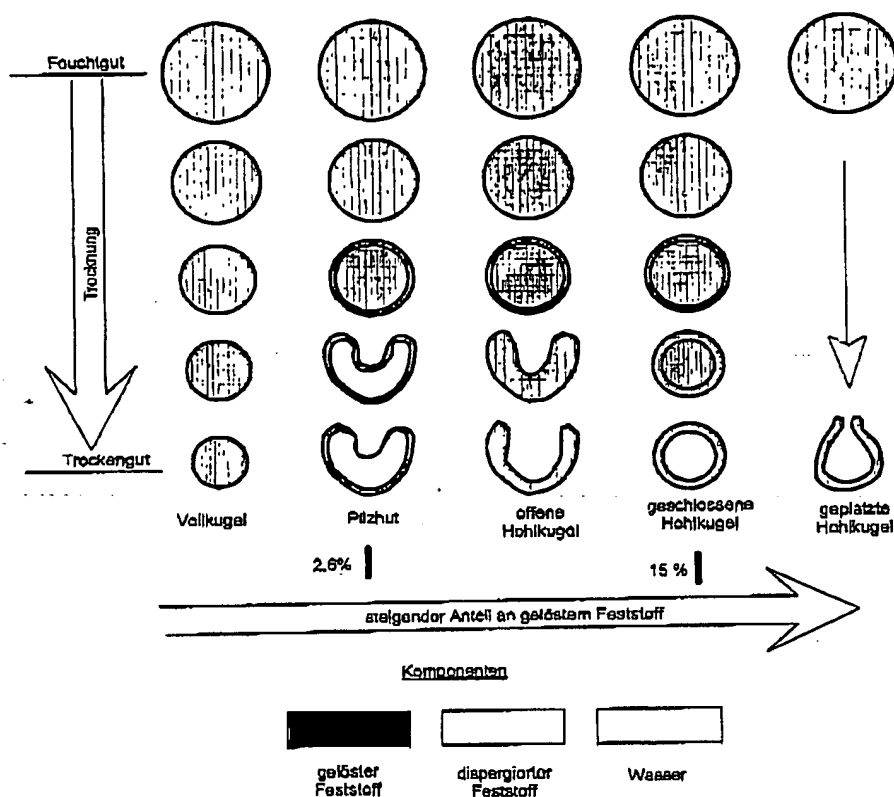


Bild 2-12 Übersicht über die Morphologie sprühtrockneter Partikel nach Büttiker [43] und [44]. Die Morphologie wurde gefunden für das Stoffpaar unlösliche Kreide / lösliches Ligninsulfon-Na-Salz „Polyfon-O“ in Wasser.

Seit einigen Jahren wird die Sprühtrocknung auch zweistufig durchgeführt (s. Bild 2-13). Die 2. Stufe ist ein Fließbett, das entweder dem Sprühtrichter nachgeschaltet oder in ihn integriert sein kann. Sie dient entweder der Kühlung, der Nach Trocknung oder der Kornvergrößerung. Die Nachschaltung ist nicht praktikabel, wenn das Produkt infolge hoher Restfeuchte zur Klumpenbildung und Anbackungen im Austrittsbereich des Trockners neigt. Bei diesem Produktverhalten empfiehlt sich ein integriertes Fließbett.

In Bild 2-14 sind Oberflächen und Bruchflächen von Partikeln dargestellt, die mit den konkurrierenden Verfahren erzeugt wurden. Alle Partikel sind aus einer Suspension mit teilweiser Löslichkeit des Feststoffes hergestellt:

- Die hier da
- Partikel au
- Das durch
- und -wie ü

Es zeigt si
Sprühgranulat
flüssiges Aus
und -größe s
scheiden. Die
Verfahren. Hi
beispielsweise

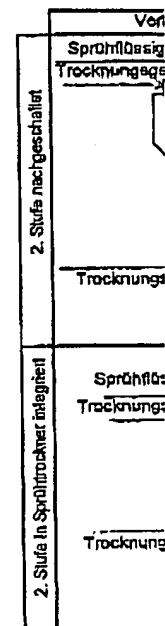


Bild 2-13 Neben allen anderen K

2.4 Herstellung von Partikeln aus flüssigem Produkt

21

- Die hier dargestellten sprühgetrockneten Partikel sind innen hohl.
- Partikel aus einem Sprühtrockner, in den ein Fließbett (FSD) integriert ist, sind regellos verklebte, u. U. hohle Kugeln.
- Das durch Wirbelschicht-Sprühgranulation erzeugte Partikel ist nahezu rund und -wie üblich - kompakt.

Es zeigt sich, daß die Konkurrenz von Sprühtrocknung und Wirbelschicht-Sprühgranulation im wesentlichen nur in Bezug auf ihre Fähigkeit beruht, flüssiges Ausgangsprodukt weiterverarbeiten zu können. Partikelform, -aufbau und -größe sind hingegen, abgesehen von einigen Übergangsbereichen, verschieden. Die unterschiedlichen Partikeleigenschaften begründen den Einsatz der Verfahren. Hierauf wird noch an anderen Stellen des Buches hingewiesen. Siehe beispielsweise Kap. 16.

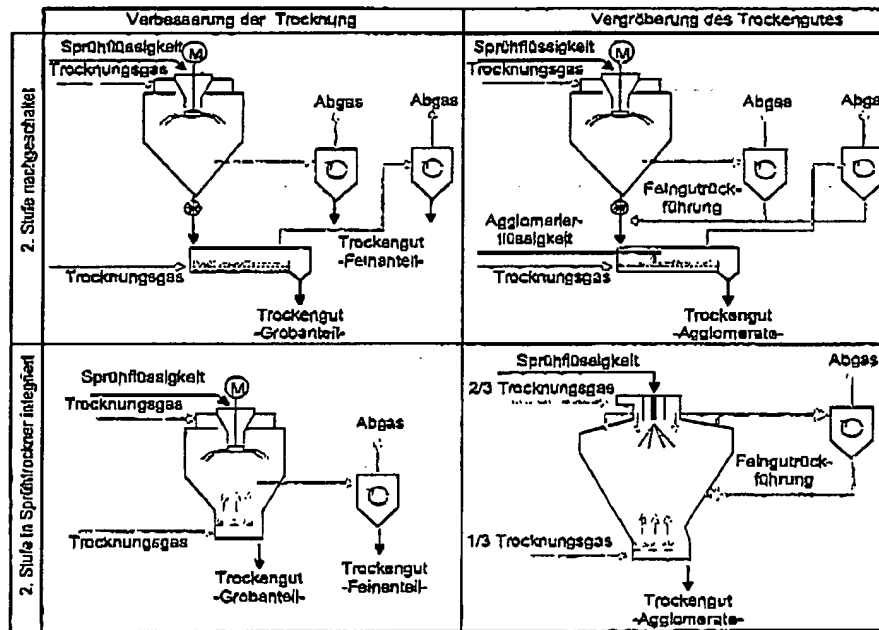


Bild 2-13 Neuere Techniken beim Sprühtrocknen nach [80]. Rechts unten FSD-Technik. Bei allen anderen Konzepten handelt es sich um umgerüstete Trockner mit Scheibenzerstäuber.

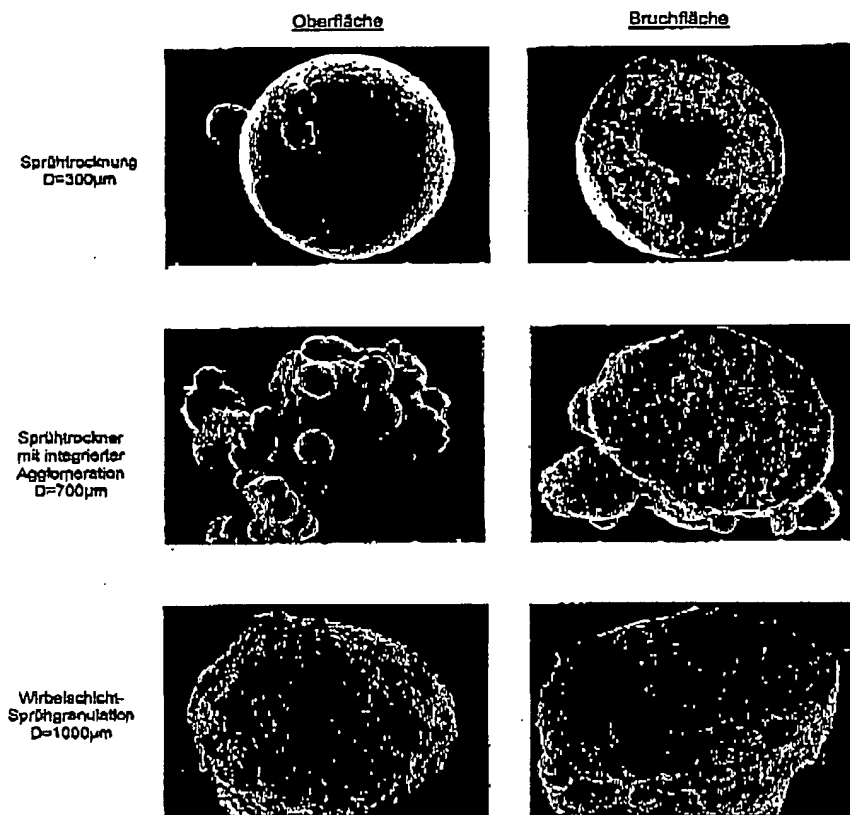


Bild 2-14 Einfluß des Herstellverfahrens auf die Partikelstruktur (die Partikel sind hergestellt aus Suspensionen mit gelösten Komponenten) [347]

3 Wesen

3.1

Allgeme

Um Partikel festigen, die in einem Fluid zugänglich ausreichen, die Partikel getragen werden und "disaggregiert". In (gelockert, seiner Fluid

Druckverlust ΔP_{sch}

0

fest

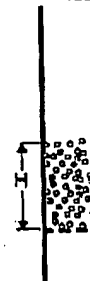


Bild 3-1

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☒ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.